



IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Inventor Gabor BOGYE MD, PhD  
 Patent App. 09/890,029  
 Filed 24 July 2001 Conf. No. 6045  
 For PHARMACEUTICAL COMBINATION OF  
 PROGESTERONE AND FOLIC ACID  
 Art Unit 1617 Examiner Hui, S  
 Hon. Commissioner of Patents  
 Box 1450  
 Alexandria, VA 22313-1450

DECLARATION UNDER 37 CFR 1.131

I, Gabor BOGYE, a citizen of Hungary, residing at Frankel Leó u. 7, H-1027, Budapest, Hungary, declare as follows:

THAT I have been awarded the degrees of M.D. and Ph.D. from a university fully accredited in Hungary;

THAT I have several years of experience in the study of homocysteine metabolism and of the effects of gestagens on patients taking this class of drug;

THAT my full curriculum vitae is attached hereto;

THAT I am the Applicant in US Patent Application Serial No. 09/890,029 filed 24 July 2001 and directed to PHARMACEUTICAL COMBINATION OF PROGESTERONE AND FOLIC ACID;

THAT I am aware that the Examiner in the US Patent Application has cited US Patent 6,190,693 to KAHRISSEN et al as prior art in the examination of my patent application as a basis for the anticipation of the claims therein and that the effective date of US Patent 6,190,693 as a reference under US law is 17 April 1998, the filing date of the Patent Provisional Application Serial No. 60/082,068;

THAT in order to establish that I conceived of the instant invention in my application on 3 June 1996 and that I diligently reduced the invention to practice on 1 February 1999, the filing date of my Hungarian Patent Application P9900213, I offer the following explanation supported by the attachments which accompany this declaration:

THAT during 1995, I received a scholarship through the Centre for International Mobility to conduct research at the National Public Health Institute of Finland in Helsinki where I conducted research in nutritional science;

*G. Bogye*

BEST AVAILABLE COPY

THAT I enclose Attachment "A" to corroborate the scholarship (Attachment "A" is a letter from the Centre for International Mobility), extending the term of my scholarship;

THAT from the year of 1995 I partly personally conducted and supervised experiments on the plasma homocysteine status of otherwise healthy patients wherein some of them were taking a gestagen hormone. The corresponding data were compiled on 14 March 1996 and a data sheet was prepared a copy of which is attached as attachment "B". The data show that the administration to the healthy patient of a given dosage of a gestagen hormone (Tests G17, G21, and G39) resulted in elevated levels of plasma total homocysteine: 19.4, 20.3 and 27.8  $\mu\text{mol/l}$ , respectively. However, when healthy patients were administered the same dosage of gestagen hormone together with either Vitamin B<sub>6</sub> or folic acid together with the gestagen hormone (Tests G10 and G28, respectively), the plasma homocysteine concentrations were only 8.6 and 9.4  $\mu\text{mol/l}$ , respectively;

THAT based on the findings indicated above, I concluded that gestagens per se can elevate the plasma levels of homocysteine in otherwise healthy patients and that administering to that class of otherwise healthy patients, whose plasma homocysteine levels are elevated after taking gestagen hormones, Vitamin B<sub>6</sub> or folic acid results in a significantly lower level of plasma homocysteine;

THAT on 3 June 1996, on a copy of the above detailed data sheet I entered by hand the conclusions that I reached after analyzing the data (see Attachment "B"). I enclosed this paper to the research documentation;

THAT using the original data sheet on 4 June 1996 I prepared by hand a letter to the head of the laboratory where the plasma total homocysteine measurements were performed, a copy of said letter is attached as Attachment "B1" and contains the conclusions that I reached after analyzing the data;

THAT the remaining data in the data sheet have no bearing on my discovery that administration of gestagen per se may increase plasma homocysteine levels and that administration of the gestagen together with folic acid or vitamin B<sub>6</sub> to the same class of patients resulted in a drop in plasma homocysteine levels;

THAT I have attached to this declaration a disclosure of the present invention in Hungarian (Attachment "C") with a certified English translation thereof (Attachment "C1") that I prepared and had notarized after having discussed my invention and its patentability with patent experts in Hungary in summer and autumn of 1998 to corroborate my earlier date of conception and to establish my diligence in seeking its reduction to practice;

THAT I prepared my Hungarian Patent Application P 9900213 and filed same pursuant to the International Convention on 1 February 1999 thereby establishing a constructive reduction to practice of my invention at least as early as that date;

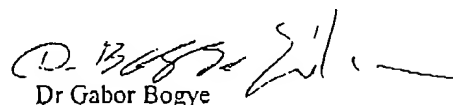
*O. Böszörményi-Sabó*

That attached to this declaration are Attachment "D", a certified copy of the Hungarian Patent Application P9900213, and Attachment "D1" a certified English translation thereof;

THAT I am aware of no information inconsistent with that presented above or which would lead one to a contrary conclusion; and

THAT I hereby declare that all statement made herein of my own knowledge are true and that all statements made herein on information and belief are believed to be true and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both under 18 USC 1001, and that such willful false statements may jeopardize the validity of this application or any patent issued thereon.

Budapest, 27.01.2006

  
Dr Gabor Bogye

Attachments A, B, B1, C, C1, D, D1.

**CURRICULUM A VITAE / Professional Biography****Name****Gábor BOGYE M.D., Ph.D.****Date of birth** 09. 10. 1964**Place of birth** Szolnok, Hungary**Marital status** married**Graduate qualification**

1989 Medical Doctor, Semmelweis Medical University - Budapest

**Employments**1989 - 1995 2<sup>nd</sup> Dept. of Internal Medicine at Semmelweis Medical University

1996 - National Institute of Rheumatology and Physiotherapy of Hungary

**Postgraduate clinical qualifications**

1995 internal medicine

1997 clinical pharmacology

2000 cardiology

**Scientific degree**

2000 Ph.D. - Semmelweis Medical University

*„Selenium deficiency in Hungary - nutritional and clinical aspects“***Visiting Fellowships**

1989 Medical University in Verona

Medical University in Rotterdam

National Public Health Institute of Finland

1992 Medical University of Padova

1993 National Public Health Institute of Finland

1995 National Public Health Institute of Finland

1996 National Public Health Institute of Finland

1998 National Public Health Institute of Finland

1999 National Public Health Institute of Finland

**Publishing awards**

1993 National Academy of Science, Hungary

1999 National Institute of Cardiology of Hungary *“Award of Foundation for Cardiac Failure Patients”*

- 2000 National Institute of Cardiology of Hungary "*Laping Miklósné Award*"
- 2000 Award of Hungarian Medical Chamber Association in Pest County
- 2003 National Institute of Rheumatology and Physiotherapy of Hungary  
"*Farkas Károly Award*"

#### National Scientific Grants

- 1996 - 1999 OTKA (F-022296)  
"*Selenium status of five patients groups in Hungary*"
- 1996 - 1999 ETT (224/96)  
"*Human selenium status in Hungary*"
- 1999 OTKA (publishing grant)
- 1999 - 2001 OTKA (029832)  
"*Selenium metabolism of synovial fluid in degenerative and inflammatory joint diseases*"

## PUBLICATIONS

- Alfthan G, Bogye G, Aro A, Fehér J.  
The human selenium status in Hungary.  
J Trace Elem Electrolytes Health Dis., 1992, 4: 233-238. impact factor: 0.420
- Gondi F, Pantó Gy, Fehér J, Bogye G, Alfthan G.  
Selenium in Hungary: the rock-soil-human system.  
Biol Trace Elem Res., 1992, 35: 299-306. impact factor: 0.799
- Bogye G, Fehér J, Alfthan G, Aro A.  
Complex study of selenium levels in healthy subjects in Hungary.  
Orvosi Hetilap, 1993, 47: 2585-2588.
- Bogye G, Fehér J, Alfthan G, Aro A.  
Relationship between selenium deficiency and high mortality and morbidity of cardiovascular diseases.  
Orvosi Hetilap, 1994, 3: 115-118.
- Bogye G, Göndöcs Cs, Fehér J.  
Embryonal carcinoma metastasis presenting as a right heart mass.  
Am J Noninvas Cardiol., 1994, 8: 306-308. impact factor: 0.160
- Bogye G, Tompos G.  
Endemic iodine deficiency in Hungary and possibilities of iodine substitution.  
Orvosi Hetilap, 1996, 6: 287-290.
- Bogye G.  
Selenium supplementation in the mirror of selenium research in Hungary.  
Gyógyszereink, 1996, 2: 82-83.
- Bogye G. Tompos G.  
Public health importance of iodine deficiency in Hungary.  
Védőnő, 1997, 7(1): 15-18.
- Bogye G.  
The role of chrome, zinc and manganese in the diabetic diet.  
Lege Artis Medicinae 1997, 7(3): 149-150.
- Bogye G. Alfthan G. Machay T. Zubovics L.  
Enteral yeast-selenium supplementation in preterm infants.  
Archives of Disease in Childhood, 1998, 78(3): F225-226. impact factor: 1.712
- Bogye G. Tompos G. Alfthan G. Vinczer P.  
Effect of hemodialysis with polysulfon membranes on the plasma selenium concentration.  
Pathophysiology, 1998, 5(Suppl.1):45.

- Bogye G. Alfthan G. Machay T.  
Bioavailability of enteral yeast-selenium in preterm infants.  
Biological Trace Element Research, 1998, 65:143-151. impact factor: 0.854
- Bogye G. Alfthan G. Machay T.  
Randomized clinical trial of enteral yeast-selenium supplementation in preterm infants.  
BioFactors, 1998, 8:139-142. impact factor: 1.889
- Bogye G. Alfthan G. Aro A. Tátrai T.  
Plasma homocysteine concentration in healthy middle-aged men and its presumed association with cardiovascular mortality.  
Orvosi Hetilap, 1999, 140(28): 1573-1577.
- Bogye G. Alfthan G. Aro A. Tátrai T.  
Study on the relationship between the cardiovascular mortality of healthy, middle-aged men and the plasma homocysteine concentration in Hungary.  
Gyógyszerészet, 1999, 43:509-511.
- Bogye G. Tompos G. Alfthan G.  
Selenium depletion in hemodialysis patients treated with polysulfon membranes.  
Nephron, 2000, 84:119-123. impact factor: 1.561
- Bogye G.  
Selenium deficiency and its pharmaceutical aspects in Hungary.  
Gyógyszerészet, 2000, 44:101-106.
- Bogye G.  
Selenium deficiency in Hungary - nutritional and clinical aspects.  
PhD thesis, Semmelweis University, Budapest, 2000.
- Bogye G. Tompos G. Alfthan G.  
Selenium losses during hemodialysis treatment.  
In Anna Fischer and Ram Prakash: Metals Essentiality, Toxicity and Selectivity, ABD Publishers, 2005.
- Bogye G, Korda J, Balajti N, Alfthan G, Palkonyai É, Poór Gy.  
Synovial and serum selenium and glutathione peroxidase in rheumatoid arthritis.  
Free Radical Biology and Medicine, submitted,
- Bogye G, Szentesi M, Alfthan G, Palkonyai É, Poór Gy.  
Synovial bioavailability of selenium in rheumatoid arthritis.  
Free Radical Biology and Medicine, submitted,
- Palkonyai É, Larsen A, Geher P, Kolarz G, Bogye G, Temesvari P, Kaposi P, Szilagyi M, Ratko I.  
A Short Larsen Score is Effective in Evaluation of Radiographs in Early Rheumatoid Arthritis.  
Scan J Rheum, submitted,

### Oral presentations, posters

Vereckei A. Zsinka Á. Kónya L. Bukasza I. Székely Á. Bogye G. Fehér J.

A possible mechanism of Amiodaron side effects: the pathological free radical reactions.

1988. Annual Conference of Hungarian Association for Cardiology. Balatonfüred

Bogye G. et al.

The particular lack of selenium at Hungarian population.

1990. Annual Congress of Hungarian Society for Atherosclerosis, Sopron

Gondi F. Pantó Gy. Bogye G. Alfthan G.

Selenium in rock-soil-human system in Hungary.

1991. International Symposium on Selenium, Belgrade

Alfthan G. Bogye G. Aro A. Fehér J.

Assessment of the selenium status of Hungarians

1992. ISTERN Third International Conference and NTES Fourth Nordic Conference on Trace Elements in Health and Disease, Stockholm

Tompos G. Láng I. Bogye G. Fehér J.

Relationship of trace element supplementation and free radical status in chronic liver diseases.

1995. Summer Meeting of Society for Free Radical Research, Budapest

Tompos G. Láng I. Bogye G. Fehér J.

Effect of treatment with a selenium-iron-zinc combination and catalase activity and malondialdehyde concentrations in patients with chronic liver diseases.

1995. 37<sup>th</sup> Conference of Hungarian Association of Gastroenterology, Balatonaliga

Láng I. Tompos G. Bogye G. Fehér J.

Change in free radical status related parameters in patients with chronic liver diseases after treatment with a trace element combination.

1995. X. International Congress of Liver Diseases, Basel

Tompos G. Láng I. Bogye G. Fehér J.

Effect of treatment with trace elements on free radical status of patients with chronic liver diseases.

1995. "Liver and Drugs" 1st International Symposium on Hepatology and Clinical Pharmacology (EASL, EACPT), Bratislava

Tompos G. Szalay F. Láng I. Bogye G. Fehér J.

Beneficial effects of arginine-malate therapy on hyperammonaemia in patients with hepatic encephalopathy.

1995. X. International Congress of Liver Diseases, Basel

Tompos G. Szalay F. Láng I. Bogye G. Fehér J.

Effect of arginine-malate on hyperammonaemia in patients with hepatic encephalopathy.



1995, Days of Hepatology, Liver and Drug Foundation, Stará Lesná, Slovakia

Tompos G. Láng I. Bogye G. Fehér J.

Effect of treatment with trace elements on free radical status of patients with chronic liver diseases.

IV. Semmelweis Science Fair, Budapest

Bogye G. Tompos G. Láng I. Fehér J.

Endemic iodine deficiency in Hungary and possibilities of iodine substitution.

1996. 16<sup>th</sup> Conference of Hungarian Association for Endocrinology and Metabolism, Debrecen

Bogye G. Alfthan G. Machay T.

Randomized clinical trial of enteral yeast-selenium supplementation in preterm infants.

Oxidative stress: Biochemistry and Pathophysiology, Barcelona

Bogye G. Alfthan G. Machay T.

Serum selenium concentration of preterm infants in Hungary and the bioavailability of enteral yeast-selenium.

5<sup>th</sup> Congress of Society for Free Radical Research European Region, Hungarian Section, Gödöllő

Bogye G. Machay T. Zubovics L. Alfthan G. Tompos G.

Serum selenium concentration of preterm infants and experience of their treatment.

1997. "Role of selenium in environment and public health"

National Academy of Science, Hungary

Bogye G. Tompos G. Alfthan G. Vinczer P.

Effect of hemodialysis with polysulfon membranes on the plasma selenium concentration.

3<sup>rd</sup> International Congress of Pathophysiology, Lahti, Finland

Nemesánszky E. Csepregi A. Bogye G. Szilvász B. Bély M.

Isolated midzonal necrosis of the liver associated with irreversible hypotension.

Z Gastroenterologie 37:435, 1999

impact factor: 1.021

Bogye G. Tompos G. Alfthan G.

Membrane-mediated selenium depletion in hemodialysis patients.

7<sup>th</sup> Nordic Symposium on Trace Elements in Human and Disease.

Espoo, Finland, 1999.

Bogye G. Polgár A. Alfthan G.

Rheumatological aspects of selenium deficiency.

National Congress of Hungarian Balneological Association 2000, Tapolca

21965  
09/893, 029

D2



Attachment "A"

Helsinki, 13 July 1995

TO WHOM IT MAY CONCERN

This is to confirm that the Centre for International Mobility CIMO has granted Mr. Gábor Bogye 1 month's scholarship to enable him to continue his reseach at the National Health Institute of Finland in June 1996.

*Ulla-Maija Anttila*  
Ulla-Maija Anttila

Exchanges Coordinator



Centre for  
International  
Mobility  
P.O. Box 343  
Hakaniemenkat.  
SF-00531 Hels.  
Finland  
Tel. +358 0 774  
Telefax  
+358 0 7747  
E-mail  
cimoinfo@oph.

21965  
09/890,029

(D1)

Attachment "B"

KTL/RAVO/GA

14.03.96

Particip: Healthy blood donors

PLASMA TOTAL HOMOCYSTEINE

Cys hom cg  
Cys= cysteine umol/l 3 digits  
hom=homocysteine " 1 decimal  
cg= cysteinylglycine " 1 decimal

G1	1593183	192	6.4	23.5
G2	1593209	216	7.1	31.1
G3	1586824	187	6.8	22.3
G4	1587222	209	12.6	24.8
G5	1587233	224	10.4	21.1
G6	1586939	240	7.8	30.0
G7	1586818	179	5.4	26.9
G8	1587240	235	7.0	25.2
G9	1587045	270	7.7	27.6
G10	1586954	234	8.6	29.5
G11	1587279	282	10.3	26.4
G12	1586946	190	8.8	35.2
G13	1587198	251	8.0	29.5
G14	1587231	226	9.9	29.3
G15	1587223	236	8.4	31.9
G16	1587213	275	10.0	32.6
G17	1586943	264	19.4	24.0
G18	1587397	269	11.3	26.3
G19	1587244	181	11.0	24.7
G20	1587396	263	10.3	28.0
G21	1592622	210	20.3	24.2
G22	1586942	244	6.1	20.7
G23	1587227	239	7.8	22.1
G24	1587211	252	11.5	23.7
G25	1587242	236	7.1	29.1
G26	1586828	244	6.9	25.2
G27	1586957	230	10.4	22.1
G28	1587291	248	9.4	21.9
G29	1593277	203	5.8	24.1
G30	1593367	281	12.6	27.3
G31	1587260	234	8.7	35.0
G32	1593630	233	7.7	32.2
G33	1593149	240	6.5	18.1
G34	1587210	231	8.9	30.1
G35	1593359	247	8.6	31.8
G36	1593170	225	8.5	34.3
G37	1587245	258	14.0	35.0
G38	1593168	230	7.7	32.8
G39	1593132	268	27.8	33.5
G40	1593634	213	8.5	33.7
G41	1587927	208.028	7.5144	25.26
G42	1587925	292.986	10.1808	27.365
G43	1587921	237.406	6.6256	28.7122
G44	1593142	224.702	8.4032	25.8494
G45	1593200	269.96	10.4232	29.7226
G46	1593148	246.14	12.4432	30.0594

G17 } each part. used gestagens  
G21 } / as contraceptive  
G38 }

G10 } also used gestagens but  
G28 } together with Vit B6  
and/or folic acid

Conclusions

- ① Gestagens can elevate plasma total Hcy!?
- ② Vit B6; folic acid prevent this gestagen effect!?

Helmich, G. 1996.

on Bayer journal

Attachment "B1"

1996, 04, 06, 1996

KTL/RAVO/GA

14.03.96

PLASMA TOTAL HOMOCYSTEINE

	Cys	hom	cg
Cys= cysteine	umol/l	3 digits	
hom=homocysteine	"	1 decimal	
cg= cysteinylglycine	"	1 decimal	

G1 1593183	192	6.4	23.5
G2 1593209	216	7.1	31.1
G3 1595824	187	6.8	22.3
G4 1597222	209	12.6	24.8
G5 1597233	224	10.4	21.1
G6 1596939	240	7.8	30.0
G7 1596818	179	5.4	26.9
G8 1597240	235	7.0	25.2
G9 1597045	270	7.7	27.6
G10 1596954	234	8.6	29.5
G11 1597275	282	10.3	26.4
G12 1596946	190	8.8	35.2
G13 1597198	251	8.0	29.5
G14 1597231	226	9.9	29.3
G15 1597223	236	8.4	31.9
G16 1597213	275	10.0	32.6
G17 1596943	264	19.4	24.0
G18 1597397	269	11.3	26.3
G19 1597244	181	11.0	24.7
G20 1597396	263	10.3	28.0
G21 1592622	210	20.3	24.2
G22 1596942	244	6.1	20.7
G23 1597227	239	7.8	22.1
G24 1597211	252	11.5	23.7
G25 1597242	236	7.1	29.1
G26 1596828	244	6.9	25.2
G27 1596957	230	10.4	22.1
G28 1597291	248	9.4	21.9
G29 1593277	203	5.8	24.1
G30 1593367	281	12.6	27.3
G31 1597260	234	8.7	35.0
G32 1593630	233	7.7	32.2
G33 1593149	240	6.5	18.1
G34 1597210	231	8.9	30.1
G35 1593359	247	8.6	31.8
G36 1593170	225	8.5	34.3
G37 1597245	258	14.0	35.0
G38 1593168	230	7.7	32.8
G39 1593132	268	27.8	33.5
G40 1593636	213	8.5	33.7
G41 1597927	208.028	7.5144	25.26
G42 1597925	292.986	10.1808	27.365
G43 1597921	237.406	6.6256	28.7122
G44 1593142	224.702	8.4032	25.8494
G45 1593200	269.96	10.4232	29.7226
G46 1593140	246.14	12.4432	30.0594

Dear George,

On the basis of these results, I would like to recommend to continue the HCY study with patients taking gestagens/HRT, contraceptives, or intra fertilization program.

Results

- Healthy patients /G17, G21, G39/ taking gestagen hormone have elevated plasma total HCY conc.
  - Healthy patients /G16, G28/-taking gestagen hormone together with Vitamin B<sub>6</sub> or folic acid have normal plasma total HCY conc.
- Conclusions /it is small/

- Gestagen hormone can elevate plasma total HCY conc.
- Vit B<sub>6</sub> or folic acid can prevent this effect of gestagen.

A. B. 01/04/96

P.S.

Since elevated plasma HCY is a known risk factor for thromboembolism, my result may mean that Vit B<sub>6</sub> or folic acid can prevent this side effect of gestagens /during contraceptive use, hormone replacement therapy, or intra fertilization, etc/

Printed version of the handwritten text of attachment "B1"

Helsinki, 04, 06, 1996

Dear Georg,

On the basis of these results, I would like to recommend to continue the HCY study with patients taking gestagens /HRT, contraceptive, in vitro fertilization program/.

Results

- Healthy patients /G17, G21, G39/ taking gestagen hormone have elevated plasma total HCY conc.
- Healthy patients /G10, G28/ taking gestagen hormone together with Vitamin B6 or folic acid have normal plasma total HCY conc.

Conclusions /n is small/

- Gestagen hormones can elevate plasma total HCY conc.
- Vit B6 or folic acid can prevent this effect of gestagens.

Dr Bogye Gabor

P.S.

Since elevated plasma total HCY is a known risk factor for thromb-embolism, my result may mean that Vit B6 or folic acid can prevent this side effect of gestagens /during contraception, hormone replacement therapy, in vitro fertilization, etc./.

21965-  
09/890, 029  
Attachment "C"


DR. VÁRKONYI VERA KÖZJEGYZŐ  
1027 Bp., Csalogány utca 21. I.3.  
1536 Budapest, Pf.280.  
Tel/Fax: 213-9433

2.569/1998. ügyszám

Alulírott közjegyző tanúsítom, hogy **DR. BOGYE GÁBOR** (Szolnok, 1964.10.09., anyja neve: dr. Deutsch Stefánia) Budapest, I. ker. Berényi u. 8. földszint 1. szám alatti lakos - aki személyazonosságát a felmutatott AU-VII. 555493. számú személyi igazolványával igazolta - ezt az okiratot előttem saját kezűleg írta alá.

Budapest, 1998. Ezerkilencszázkilencvennyolcadik évi november hó 25. Huszonötödik napján.



  
dr. Várkonyi Vera  
közjegyző

Jelen szabadalmi összefoglalás közjegyzői hitelesítés céljából készült.

A szabadalmi bejelentés kapcsán több szabadalmi ügyvivővel illetve szakértővel (a Szabadalmi Hivatalban Erkel András, Danubia Kft-ben Fehérvári Flóra és Molnár úr, továbbá Dr Machyika-Frank Daisy és édesapja Daisy otthonában) kellett már konzultálni. Ezen megbeszélések során részben ismertetni kellett a szabadalmat, ezért a szabadalmaztatni kívánt találmány jogi védelmét oly módon is biztosítani szeretné a szabadalom kizárólagos tulajdonosa, dr Bogye Gábor, hogy közjegyző előtt hitelesíteti jelen okiratot.

"A hyperhomocysteinaemia önálló rizikó faktora a vénás és artériás thrombembolia kialakulásának, mely az egyik legfontosabb mellékhatása a progeszteron és/vagy testosteron és/vagy az összes nemi hormon tartalmú gyógyszer készítményeknek. A fenti hormonok okozta szív és érrendszeri szövődmények a plazma homocystein tartalmának csökkentésével mérsékelhető (pl. folsavval, B6, B12 vitaminnal, betainnal, statinokkal és/vagy cholinnal). Ezek alapján előállíthatók olyan hormon tartalmú gyógyszer kombinációk, melyek a plazma homocystein szintet csökkentő adalékanyagokat tartalmazva az eredeti hatást megőrizve szignifikánsan kevesebb szív és érrendszeri mellékhatással bírnak. Ez egyrészt növeli ezen készítmények biztonságosságát, másrészt a felhasználók körét bővíti, hiszen számos olyan állapot, kórkép létezik, melyek - a fenti szövődményekre tekintettel - eddig kizárták ezen hormon készítmények alkalmazását. Ezen hormon készítmények közé tartoznak például a fogamzásgátlók, a női és férfi "hormon replacement therapy" készítmények vagy az in vitro fertilisatio során felhasznált hormon tartalmú gyógyszerek."

Budapest, 1998. november 17.

  
Dr Bogye Gábor

1016 Budapest, Berényi u. 8.

*Hitelesítés a túlórdalon*



# ORSZÁGOS FORDÍTÓ ÉS FORDÍTÁSHITELESÍTŐ IRODA

National Office for Translations and Attestations Company Limited  
 Nationale Anstalt für Übersetzungen und Beglaubigungen Aktiengesellschaft

Агентство общенационального бюро переводов и заверений  
 Bureau National de Traductions et de Legalisations Société Anonyme

H-1062 BUDAPEST, BAJZA U. 52.

3

1027 Budapest, Csalogány utca 21., I.3. -----

1536-Budapest, Pf. 280 -----

Phone/fax: 213-9433 -----

File No.: 2.569/1998 -----

I, the undersigned notary public hereby certify  
 that DR BOGYE GÁBOR (Szolnok, 9 October 1964,  
 mother's name: Dr DEUTSCH Stefánia), residing at  
 Budapest 1<sup>st</sup> District, Berényi u. 8., ground-floor  
 1, who certified his identity with his identity  
 card No. AU-VII. 555493 presented before me,  
 signed this document before me in his own hand. ---  
 Budapest, this 25<sup>th</sup> (twenty-fifth) day of November  
 1998 (one thousand nine hundred and ninety-eight).

Illegible signature -----

Dr VÁRKONYI Vera -----

Notary Public -----

L.S.: Dr VÁRKONYI Vera, Notary Public, Budapest ---  
 77503/2006

The Hungarian National Office for Translations and Attestations Co. Ltd. hereby officially certifies that this photocopy is in full conformity with the Hungarian document presented as original.

Budapest, 05. 01. 2006

for the Director General - illegible signature  
 77503/2006

The Hungarian National Office for Translations and Attestations Co. Ltd. hereby officially certifies that this translation is in full conformity with the original document or the passage(s) marked therein, attached hereto.  
 Budapest, 05. 01. 2006

*[Signature]*  
 for the Director General







# ORSZÁGOS FORDÍTÓ ÉS FORDÍTÁSHITELESÍTŐ IRODA

National Office for Translations and Attestations Company Limited  
Nationale Amtsstelle für Übersetzungen und Beglaubigungen Aktiengesellschaft

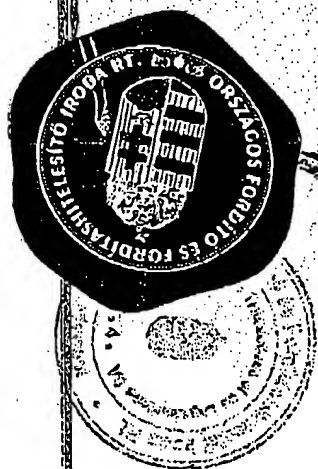
Акционерное общество Белорусское бюро переводов и заверений  
Bureau National de Traductions et de Legalisations Société Anonyme

H-1062 BUDAPEST, BAJZA U. 52.

## Translation from Hungarian

The present patent summary has been drawn up for the purpose of authentication by a notary public. - Several patent managers and experts had to be consulted in connection with the patent application (EPKEL András in the Patent Office, FEHÉRVÁRI Flóra and Mr. MOLNÁR at Danubia Kft., furthermore, Dr MACHYTKA Frank Daisy and his father Daisy in their home). In the course of the above discussions the patent had to be set forth in part, and therefore Dr BOGYE Gábor, the exclusive owner of the patent would like to ensure the legal protection of the invention intended to be patented in a way that the present document is authenticated by a notary public. -----

"Hyperhomocysteinaemia" is the independent risk factor of the development of venous and arterial thrombembolism, which is one of the most important side effects of pharmaceutical preparations of progesterone and/or testosterone contents, and/or of all pharmaceutical preparations of sex-hormones. The cardiac and vascular complications caused by the above hormones can be mitigated by reducing the homocystein contents of the plasma (e.g. with folic acid, Vitamins B6 and B12, be-



ORSZÁGOS FORDÍTÓ ÉS FORDÍTÁSHITELESÍTŐ IRODA



2

taine, statines and/or cholin). On the basis of the foregoing, pharmaceutical preparations of hormone contents can be produced that have significantly less cardiac and vascular side effects since they contain additives reducing the homocystein level of the plasma preserving the original effect. This increases the security of such preparations, on the one hand, and expands the sphere of users, on the other hand, since several conditions and clinical patterns exist, which excluded the application of the above hormone preparations until now, taking account of the above complications. Included in such hormone preparations are for instance: contraceptives, the hormone replacement therapy preparations for men and women, and the medicines of hormone contents used in the course of in vitro fertilisation." -----

Budapest, 17 November 1998 -----

Illegible signature -----

Dr BOGYE Gábor -----

1016 Budapest, Berényi u. 8. -----

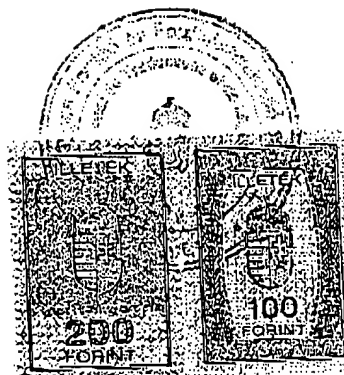
"Legalization overleaf" -----

Dr VÁRKONYI Vera -----

Notary Public -----



L



77503 /20 05 OFFI RT.

Hitelesen bizonyítom, hogy

ez a fénymásolat  
másolat

az előttem eredetiként felmutatott

magyar  
nyelvű irattal mindenben megegyezik.

Budapest, 20. 01. 2006

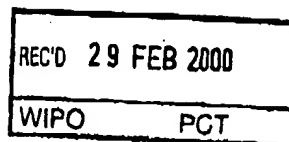
[Signature]  
Az Országos Fordító és  
Fordításhitelesítő Iroda Rt.  
vezérigazgatója

2

21965.  
09/890.029.  
Attachement "D"

EPT/HU00/00009

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

**ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY**

Ügyszám: P9900213

EPO - DG 1

12. 09. 2001

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

dr. Bogye Gábor, Budapest,

(71)

Magyarországon

1999. 02. 01. napján 4019/99 iktatószám alatt,

Gyógykompozíció(k) a hormon tartalmú készítmények szövödményeinek mérséklésére

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2000. év 02. hó 11. napján

a Szabadalmi Főosztály vezetője

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



P38 00213

Els. péld.

Gyógykompozíció(k) a hormon tartalmú készítmények szövődményeinek mérséklésére

1999 FEB 01

Dr. Bogye Gábor, belgyógyász, klinikai farmakológus

1027 Budapest, Frankel Leó u. 7.

Bejelentés napja: 1999. február 01.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya szteroid hormon(oka)t és plazma homocisztein szintet csökkentő vegyülete(ke)t tartalmazó olyan gyógykompozíció(k), amely(ek) alkalmazása során mérséklődik a hormon tartalmú készítmény(ek) thromb-embóliás szövődményeinek rizikója.

Ismeretes, hogy egyes hormonok, így például a szteroid hormonok terápiás alkalmazásának legfontosabb szövődménye, hogy növelik a thromb-embóliás megbetegedések gyakoriságát. Ezen szövődmények bármely szteroid hormont tartalmazó gyógyszer alkalmazásakor fellephetnek és gyakran halálos kimenetelűek.

Ezen probléma kezelésére eddig két eljárás volt ismert:

- Azon betegcsoportok, akiknél a thromb-embóliás szövődmények valószínűsége nagy (kövérek, dohányzók, 35 éves kor felett, kórelőzményben thromb-embóliás megbetegedés), a hormon terápiából kizárásra kerülnek.
- Az alkalmazott hormon dózisének és a thromb-embóliás szövődmények gyakoriságának pozitív korrelációja alapján a gyógyszer készítmények hormon tartalmának mérséklésével csökkentették a thromb-embóliás szövődmények gyakoriságát.

Ezen ismert eljárások számos hátrányt mutatnak. Az abszolút és relatív kontraindikációk alapján a hormon terápiából kizárt betegek olyan kezeléshez nem jutnak hozzá, amely egyébként számukra szükséges. Az adott készítmény hormon tartalmának csökkentésével nemcsak az előforduló mellékhatások száma, hanem az elérni kívánt hatás mértéke is csökken. Mindkét ismert eljárás további hátránya, hogy a mellékhatások előfordulásának rizikója ugyan csökkenthető, azonban még a potenciálisan halálos mellékhatások sem zárhatóak ki teljes mértékben. Mindezek alapján igény van olyan új

20-13 495-1/1

készítményekre, amelyeknél a szteroid hormon(ok) eredeti hatásának megtartása mellett a thromb-embóliák rizikója kisebb, mint az eddig ismert készítményeknél.

Az elmúlt évek kutatásai alapján vált ismerté, hogy a plazma homocisztein tartalmának növekedése önálló rizikó faktora a vénás és artériás trombózisoknak és embóliáknak. Hivatkozunk az ide vonatkozó legújabb összefoglaló tanulmányokra (Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998, 338:1042-50.; den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1996, 334:759-62.; Graham IM, Daly IE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA 1997, 277:1775-81.).

Az EP 0347864 A2 számú szabadalmi bejelentésben (Strydom, Andries Johannes Cornelius: Anti-atherogenic agents. EP 0 347 864 A2.) foglaltak szerint egyes plazma és/vagy érfal homocisztein tartalmat csökkentő gyógyszerkompozíciók alkalmazásával mérsékelhető az atherosclerosis. Ezen szabadalmi bejelentésben foglaltakkal szemben a magunk találmánya arra épül, hogy a megnövekedett plazma homocisztein tartalom önmagában is hajlamosít thromb-embóliák kialakulására, még azelőtt, hogy érlelmeszesedéshez vezetne. Találmányunkban a plazma homocisztein tartalom csökkentésének célja nem az atherosclerosis megelőzése vagy mérséklése, hanem az atherosclerostól függetlenül is kialakuló thromb-embóliák kivédése.

Egyes vegyületek (folsav, B6 vitamin, B12 vitamin, betain, cholin, acetil-cisztein, penicillamine, adenosin és analógjai) ismertén csökkentik a plazma homocisztein tartalmat (Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998, 338:1042-50.; Refsum H, Ueland PM. Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism. TiPS 1990, 11:411-6.). Ezek közül a B vitaminok (folsav, B6 és a B12 vitamin) esetében már igazoltnak tekinthető, hogy mérséklék a nem gyógyszer indukálta thromb-embóliás szövődmények gyakoriságát (Graham IM, Daly IE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA 1997, 277:1775-81.; Herbert V, Bigaouette J. Call for endorsement of a petition to the Food and Drug Administration to always add vitamin B12 to any folate fortification or supplement. Am J Clin Nutr 1997, 65:572-3.).

20.12.97 sz. ill.

Találmányunk alapja az a felismerés, miszerint a szteroid tartalmú gyógyszerek alkalmazásával összefüggésbe hozható thromb-embóliák kialakulásáért részben a szteroid hormonok plazma homocisztein szintet növelő hatása a felelős. Vizsgálataink szerint különösen hatásosan emelik a plazma homocisztein koncentrációt a progeszteron típusú szteroidokat tartalmazó készítmények. A találmány további alapja az a felismerés, hogy ha a szteroid hormon(oka)t és a plazma homocisztein szintet csökkentő vegyületeket együttesen alkalmazzuk, akkor a hormon hatással kapcsolatba hozható össz plazma homocisztein tartalom növekedés szignifikánsan mérsékelhető, ami ismerten csökkenti a thromb-embóliás szövődmények rizikóját.

Találmányunk alapján előállíthatóak olyan gyógykompozíció(k), amely(ek) mérsékli(k) a hormontartalmú gyógyszerek thromb-embóliás szövődményeinek előfordulását.

Ezen gyógykompozíciók hatásos mennyiségben szteroid hormon(oka)t, ez(ek) metabolikus prekurzora(i)t, analógja(i)t és/vagy derivátuma(i)t továbbá a plazma homocisztein szintet csökkentő vegyülete(ke)t (például hatásos mennyiségű folsavat, B6 vitamint, B12 vitamint, betaint, cholint, acetil-ciszteint, penicillamint, adenosint, ez(ek) metabolikus prekurzora(i)t, analógja(i)t és/vagy derivátuma(i)t) tartalmaz(nak).

A gyógykompozíciók előnyös megvalósítási módja, hogy hormon komponense(i) fogamzásgátlásra, hormonpótló terápiára (hormon replacement therapy), gyulladás-csökkentésre, az in vitro fertilizáció elősegítésére, bőrgyógyászati terápiára és/vagy kozmetológiai kezelésre alkalmas(ak) és a gyógykompozíciók is rendelkeznek ezen hatásokkal.

Jelenleg ilyen gyógykompozíciók nincsenek forgalomban.

a. példa: a fogamzásgátló hormonokat szedő nők átlagos össz plazma homocisztein tartalma nagyobb, mint a hormont nem szedő azonos korú nőké. A thromb-embóliás megbetegedések ismerten gyakrabban fordulnak elő a fogamzásgátló terápiában részesültek körében, mint a hormont nem szedő kontroll csoportban (Carr BR, Ory H. Estrogen and progestin components of oral contraceptives: relationship to vascular disease. (Review) Contraception 1997, 55:267-72.; Vessey MP. Benefits and risks of combined oral contraceptives (Review). Methods of Information in Medicine 1993, 32:222-4.). Vizsgálatunkba középkorú,

D. Besser

egészségesnek tekinthető véréadó nőket vontunk be, akiket a fogamzásgátló szedés alapján két csoportba soroltuk majd megmértük az éhomi plazma össz homocisztein szintjüket HPLC módszerrel. A tartósan hormon terápiaiban részesültek átlagos össz plazma homocisztein tartalma szignifikánsan ( $p < 0.05$ ), átlagosan  $3,2 \mu\text{mol/L}$ -vel nagyobb volt, mint a kontroll csoporté.

b./ példa: középkorú nők átlagos össz plazma homocisztein tartalma szignifikánsan megnő a fogamzásgátló szedést követően. Vizsgálatunkba egészséges, középkorú nőket vontunk be, akiknél HPLC módszerrel megmértük a fogamzásgátló szedést megelőzően majd a kezelés megkezdését követően az éhomi plazma össz homocisztein tartalmát. Azt találtuk, hogy a plazma össz homocisztein tartalom szignifikánsan ( $p < 0.02$ ), átlagosan  $3,7 \mu\text{mol/L}$ -vel megnőtt a fogamzásgátló kezelés alatt.

c./ példa: egészséges, középkorú nők körében végzett vizsgálatunk szerint a fogamzásgátló szedés mellett észlelhető éhomi átlagos össz plazma homocisztein szint HPLC módszerével mérve szignifikánsan ( $p < 0,05$ ) kisebb, ha a fogamzásgátló szedés mellett folsavat ( $3 \text{ mg/die}$ ) vagy B6 vitamint ( $20 \text{ mg/die}$ ) is szedtek a résztvevők.

d./ példa: középkorú nők azon csoportjában, akik a recidív kismencedeai gyulladásra való hajlamukat figyelembe véve részesültek hormon kezelésben, az éhomi plazma össz homocisztein szintje HPLC módszerrel mérve szignifikánsan ( $p < 0,05$ ) nagyobb volt, mint a hormonkezelésben nem részesült kontroll csoporté.

e./ példa: egészséges nők azon csoportjában, akik bőrgyógyászati, kozmetológiai indikációt figyelembe véve (pl. a hajhullás és a bőr zsírosodásának csökkentésére céljából) kaptak tartósan hormon kezelést, az éhomi plazma össz homocisztein szint HPLC módszerrel mérve szignifikánsan ( $p < 0,05$ ) nagyobb volt, mint a hormonkezelésben nem részesült kontroll csoportban.

f/ példa: az in vitro fertilizációs programban résztvevőknél mértük az éhomi plazma össz homocisztein koncentráció változását HPLC módszerrel. Arra az eredményre jutottunk,

Dr. B. S. - 8.1.1



hogy a szteroid kezelés mellett szignifikánsan növekszik a plazma össz homocisztein koncentráció. A 3-9 mg/die dózisban alkalmazott folsav kezelés mellett a plazma homocisztein változás sokkal mérsékeltabb volt, mint azon esetekben, amikor párhuzamos folsav adagolás nem történt. A plazma homocisztein változás pozitív korrelációt mutatott a hormon kezelésekben alkalmazott progeszteron dózisokkal, vagyis feltételezhető, hogy a progeszteron a szteroid hormonok csoportján belül különösen hatásos a plazma homocisztein növelésében és ezen keresztül fokozottan felelős a thromb-embóliás megbetegedések rizikójának növekedéséért.

g./ példa: postmenopausában az osteoporosis prevenciójára alkalmazott un. hormonpótló terápiában (hormon replacement therapy) részesültek körében végzett vizsgálataink szerint a kezelték átlagos éhomi plazma össz homocisztein koncentrációja HPLC módszerrel mérve átlagosan 2,9  $\mu\text{mol/l}$ -vel nagyobb volt, mint a hormonpótlásban nem részesült kontroll csoporté.

Ezen felismerések azért meglepőek, mert eddig nem volt ismert, hogy a szteroid hormonok milyen patomechanizmus révén fokozzák a thromb-embóliás hajlamot, és hogy a szteroid hormonoknak direkt módon hatásuk lenne a szervezett plazma homocisztein háztartásra.

Ezen gyógykompozíció(k) előnye a csak hormont tartalmazó készítményekkel szemben az, hogy kisebb a thromb-embóliás szövődmények rizikója. Ezen gyógykompozíció(k) révén a szteroid hormonok alkalmazása biztonságosabbá válhat és olyan betegcsoportok részére is rendelhetőek (dohányzók, kővérek, 35 éves kor felett, pozitív anamnesztikus adat esetén, stb.), akik a hormont tartalmazó készítmények alkalmazásából eddig ki voltak zárva. További előny, hogy a szteroid hormon(oka)t és a plazma homocisztein koncentrációt csökkentő vegyület(ek) egy kiszerezési egységben (tabletta, kapszula, ampulla, por, oldat, granulátum, szirup, stb.) történő elhelyezése révén találmányunk biztosítja, hogy a hormon hatóanyagot és a plazma homocisztein szintet csökkentő, a hormon legfontosabb mellékhatása ellen ható "antidotum"-ot kizárólag csak együtt lehessen alkalmazni.

O-Betty Gál

Szabadalmi igénypontok

1. Hormon tartalmú gyógykompozíció(k), ahol a gyógykompozíció(k) plazma homocisztein szintet csökkentő komponens(ek)e)t tartalmaz(nak).
2. Az 1. igénypont szerinti gyógykészítmény(ek) azzal *jellemezve*, hogy a plazma homocisztein szintjét csökkentő komponensként hatásos mennyiségű folsavat, B6 vitamint, B12 vitamint, betaint, cholint, acetil-ciszteint, penicillamint, adenosint, ez(ek) metabolikus prekursora(i)t, analógja(i)t és/vagy derivátuma(i)t tartalmaz(zák).
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógykészítmény(ek) azzal *jellemezve*, hogy hormon komponensként hatásos mennyiségű szteroid hormon(oka)t, szteroid hormon metabolikus prekursora(i)t, analógja(i)t és/vagy derivátuma(i)t tartalmaz(zák).
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti gyógykészítmény(ek) azzal *jellemezve*, hogy hormon komponensként hatásos mennyiségű progeszteron hormon(oka)t, metabolikus prekursora(i)t, analógja(i)t és/vagy derivátuma(i)t tartalmaz(zák).
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógykészítmény(ek) azzal *jellemezve*, hogy fogamzásgátlásra szolgáló hormon(oka)t tartalmaz(nak).
6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógykészítmény(ek) azzal *jellemezve*, hogy hormonpótlásra szolgáló hormon(oka)t tartalmaz(nak).
7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógykészítmény(ek) azzal *jellemezve*, hogy gyulladás-csökkentésre szolgáló hormon(oka)t tartalmaz(nak).
8. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógykészítmény(ek) azzal *jellemezve*, hogy a fertilizáció elősegítésére szolgáló hormon(oka)t tartalmaz(nak).
9. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógykészítmény(ek) azzal *jellemezve*, hogy bőrgyógyászati, kozmetológiai kezelésre szolgáló hormon(oka)t tartalmaz(nak).

D-134551/01 L

2.965  
09/890.029

Attachment "D!"

PHARMACEUTICAL COMPOSITION(S) FOR REDUCING THE SIDE EFFECTS OF  
COMPOSITIONS CONTAINING HORMONES

Dr. Gábor Bogye, clinical pharmacologist

1027 Budapest, Frankel Leo u. 7

Filing date: 1 February 1999

The subject of the present invention is pharmaceutical composition(s) comprising steroid hormone(s) and compound(s) lowering the level of homocysteine of the plasma. During the use of such compositions the risk of the thromboembolic side effects of the hormone composition(s) is reduced.

It is known that the most important side effect of the therapeutic use of some hormones, for example, steroid hormones, is the increased occurrence of thromboembolic diseases. These side effects may occur upon the administration of pharmaceutical composition comprising any steroid hormone and they are often lethal.

This problem has been solved so far by two methods:

- a) Patients, in case of which the probability of the occurrence of thromboembolic side effects is high (adipose, smokers, patients of the age above 35, patients whose anamnesis already showed thromboembolic disease), were excluded from the hormone therapy.
- b) On the basis of the positive correlation of the occurrence of the thromboembolic complications and the dose of the hormone used, by decreasing the hormone content of the pharmaceutical compositions the occurrence of the thromboembolic complications was reduced.

These known methods show numerous disadvantages. The patients excluded from the hormone therapy on the basis of the absolute and relative contraindications, cannot obtain an otherwise necessary treatment. By reducing the hormone content of the given pharmaceutical composition, not only the occurrence of the side effects is reduced, but the extent of the effect to be achieved, too. A further disadvantage of

both known methods is that although the risk of the occurrence of the side effects can be reduced, even the potentially lethal side effects cannot be entirely eliminated. On the basis of these there is a need for compositions, which have a lower risk of thromboembolic diseases than the known compositions, while maintaining the original activity of the steroid hormone(s).

On the basis of recent research it has become known, that the increase of the homocysteine content of the plasma is an independent risk factor of arterial and venal thrombosis and embolism. We refer to the latest studies summarising this problem: (Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998, 338:1042-50.; den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996, 334:759-62.; Graham IM, Daly IE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997, 277:1775-81.).

In EP 0347864 A2 (Strydom, Andries Johannes Cornelus: Anti-atherogenic agents. EP 0347864 A2) it is disclosed that atherosclerosis can be reduced by using some pharmaceutical compositions reducing the homocysteine content of the plasma and/or arterial wall. As opposed to the contents of said patent specification, we have found that the increased homocysteine content of the plasma itself induces susceptibility to thromboembolism before leading to atherosclerosis. According to our invention, the aim of reducing the homocysteine content of the plasma is not to prevent or reduce atherosclerosis but to achieve the prevention of thromboembolism occurring also independently of atherosclerosis.

It is known that some compounds (folic acid, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub>, betaine, choline, acetyl cysteine, penicillamine, adenosine and its analogs) reduce the homocysteine content of the plasma (Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998, 338:1042-50.; Refsum H, Ueland PM. Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism. *TiPS* 1990, 11:411-6.) From these in the case of vitamins B (folic acid, vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>) it can be considered as proven that they reduce the occurrence of thromboembolic complications not induced by medicines (Graham IM, Daly IE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997, 277:1775-

81.; Herbert V, Bigaouette J. Call for endorsement of a petition to the Food and Drug Administration to always add vitamin B12 to any folate fortification or supplement. Am J Clin Nutr 1997, 65:572-3.).

We have found that the occurrence of thromboembolic diseases which can be correlated with the administration of pharmaceutical compositions containing steroid hormone, is partly due to the plasma homocysteine level increasing activity of the steroid hormones. According to our examinations, compositions containing progesterone-type steroids increase the plasma homocysteine concentration particularly effectively. The further basis of the invention is the recognition that if steroid hormone(s) and plasma homocysteine level reducing compounds are both used, then the total increase in the plasma homocysteine content which can be correlated with the hormone effect can be significantly reduced, which reduces the risk of the thromboembolic side effects.

On the basis of our invention pharmaceutical composition(s) can be prepared which reduce(s) the risk of the thromboembolic side effects of hormone containing medicines.

These pharmaceutical composition(s) comprise an effective amount of steroid hormone(s), metabolic precursor(s), analogue(s) and/or derivative(s) thereof, and plasma homocysteine level reducing compound(s) (e.g. effective amount of folic acid, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub>, betaine, choline, acetyl cysteine, penicillamine, adenosine and metabolic precursors, analogues and/or derivatives thereof).

In a preferred embodiment of the pharmaceutical compositions the hormone component(s) is (are) suitable for contraception, hormone replacement therapy, antiinflammation, promoting in vitro fertilisation, dermatological therapy and/or cosmetological treatment and the compositions also show these effects.

No such compositions are available on the market at present.

Example a)

The average total plasma homocysteine content of women taking contraceptives is higher than that of women of similar age not taking contraceptives. The thromboembolic diseases are known to occur more frequently in the case of women taking part in contraceptive therapy than in the case of control group not taking hormone (Carr BR, Ory H. Estrogen and progestin components of oral contraceptives: relationship to vascular disease. (Review) Contraception 1997, 55:267-72; Vessey MP. Benefits and risks of combined oral contraceptives (Review). Methods of Information in Medicine 1993, 32:222-4). Healthy blood-donor women of middle age were involved in the test, who were divided into two groups on the basis of taking contraceptives, and then their fasting plasma total homocysteine level was measured by HPLC method. The average total plasma homocysteine content of the women obtaining durable hormone therapy was significantly ( $p<0.05$ ) higher, on average by  $3.2 \mu\text{mol/L}$ , than that of the control group.

#### Example b)

The average total plasma homocysteine content of women of middle age taking contraceptives significantly increases after taking contraceptives. Healthy women of middle age were involved in the test. The fasting total plasma homocysteine content was measured by HPLC method before starting the administration of contraceptive and after starting the treatment. We have found that during contraceptive treatment the total homocysteine content of the plasma significantly ( $p<0.02$ ) increased, on average by  $3.7 \mu\text{mol/L}$ .

#### Example c)

According to our examinations with healthy women of middle age, the fasting average total plasma homocysteine level observable during taking contraceptives, determined by HPLC, is significantly ( $p<0.05$ ) lower for patients who took not only the contraceptive, but also folic acid ( $3 \text{ mg/die}$ ) or vitamin B<sub>6</sub> ( $20 \text{ mg/die}$ ).

#### Example d)

According to our examinations with women of middle age obtaining hormone therapy due to their susceptibility to inflammation of small pelvis (*pelvis minor*), the fasting

total plasma homocysteine level measured by HPLC was significantly ( $p<0.05$ ) higher, than that of the control group not obtaining hormone therapy.

#### Example e)

According to our examinations with healthy women obtaining durable hormone therapy for dermatological, cosmetological indications (e.g. to reduce alopecia and pinguefaction of the skin), the fasting plasma total homocysteine level measured by HPLC was significantly ( $p<0.05$ ) higher, than that of the control group not obtaining hormone therapy.

#### Example f)

In the case of women taking part in *in vitro* fertilisation program, the change of fasting total plasma homocysteine concentration was measured by HPLC method. The result obtained is that by steroid treatment the total homocysteine concentration of the plasma significantly increases. By treatment with folic acid in the dose of 3-9 mg/die the change in the plasma homocysteine was much more moderate, than in those cases when parallel folic acid administration did not happen. The change of the plasma homocysteine showed positive correlation with the progesterone doses used in the hormone therapy, therefore, it can be assumed that progesterone, within the group of steroid hormones, particularly effective in increasing the plasma homocysteine, and, thus, it has great responsibility for the increase of the risk of thromboembolic diseases.

#### Example g)

According to our examinations with patients obtaining hormone replacement therapy for the prevention of osteoporosis in postmenopausa, the average fasting total plasma homocysteine concentration of the patients measured by HPLC was higher by 2.9  $\mu\text{mol/l}$  on average, than that of the control group not obtaining hormone replacement therapy.

These findings are surprising, as so far it has been not known by which patomechanism the steroid hormones increase the susceptibility to thromboembolism, and, that the steroid hormones have direct effect on the homocysteine household of the plasma.

The advantage of these pharmaceutical composition(s) over the compositions containing hormone only is the smaller risk of thromboembolic side effects. The use of steroid hormones can become safer by these pharmaceutical composition(s) and they can be prescribed for patient groups (smokers, patients above the age of 35, in case of positive anamnestic data, etc.), who were excluded from the use of compositions containing hormone. A further advantage is that by placing both the hormone(s) and the compound(s) reducing the plasma homocysteine concentration in one dosage unit (tablet, capsule, ampoule, powder, solution, granules, syrup, etc.), the invention ensures that the hormone active ingredient and the „antidote“ acting against the most important side effect of the hormone, i.e. the plasma homocysteine reducing agent, can be used together/simultaneously, only.



## Claims:

1. Pharmaceutical composition(s) containing hormone(s), comprising plasma homocysteine content reducing component(s).
2. Pharmaceutical composition(s) as claimed in claim 1, comprising as plasma homocysteine content reducing component folic acid, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub>, betaine, choline, acetyl cysteine, penicillamine, adenosine, metabolic precursors, analogues and/or derivatives thereof, in an effective amount.
3. Pharmaceutical composition(s) as claimed in claim 1 or 2, comprising as hormone component steroid hormone(s), metabolic precursor(s), analogue(s) and/or derivative(s) thereof, in an effective amount.
4. Pharmaceutical composition(s) as claimed in any of claims 1 to 3, comprising as hormone component progesterone hormone(s), metabolic precursor(s), analogue(s) and/or derivative(s) thereof, in an effective amount.
5. Pharmaceutical composition(s) as claimed in any of claims 1 to 4 comprising hormone(s) for contraception.
6. Pharmaceutical composition(s) as claimed in any of claims 1 to 4 comprising hormone(s) for hormone replacement.
7. Pharmaceutical composition(s) as claimed in any of claims 1 to 4 comprising hormone(s) for reduction of inflammation.
8. Pharmaceutical composition(s) as claimed in any of claims 1 to 4 comprising hormone(s) for promoting fertilisation.
9. Pharmaceutical composition(s) as claimed in any of claims 1 to 4 comprising hormone(s) for dermatological, cosmetological treatment.

## CERTIFICATION OF TRANSLATION

I, Dr. Daisy Machytka-Frank, of Keleti Károly u. 13/b, H-1024 Budapest, Hungary, patent attorney with the firm of Gödölle, Kékes, Mészáros & Szabó Patent and Trademark Attorneys, Budapest, Hungary, hereby declare

- that I know well both the Hungarian and the English languages;
- that I have translated the attached Priority Document of Hungarian Patent Application No. P9900213 filed on 1 February 1999; and
- that to the best of my knowledge and belief the attached English translation is a true and correct translation of the document referred to above.

Budapest, 3 January 2006

Dr. Daisy Machytka-Frank

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**